

Multi-layered tablet containing tramadole and diclofenac, useful for treating pain, has separating layer between active ingredient layers

Patent Number: DE19927688
Publication date: 2000-12-21
Inventor(s): ZIEGLER IRIS (DE); BARTHOLOMAEUS JOHANNES HEINRIC (DE)
Applicant(s):: GRUENENTHAL GMBH (DE)
Requested Patent: ☐ DE19927688
Application Number: DE19991027688 19990617
Priority Number(s): DE19991027688 19990617
IPC Classification: A61K31/196 ; A61K31/135 ; A61K9/24 ; A61P25/04
EC Classification: A61K9/20K4B
Equivalents: AU5972200, ☐ WO0078289

Abstract

In a multi-layered tablet (A) containing tramadol (I) and diclofenac (II) and/or their salts, each present in one or more layers, there are separation layers between each of the active ingredient layers.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 27 688 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 27 688.9
㉔ Anmeldetag: 17. 6. 1999
㉕ Offenlegungstag: 21. 12. 2000

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/196
A 61 K 31/135
A 61 K 9/24
A 61 P 25/04

DE 199 27 688 A 1

⑦① Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦② Erfinder:
Bartholomäus, Johannes Heinrich Antonius, Dr.,
52080 Aachen, DE; Ziegler, Iris, Dr., 52159 Roetgen,
DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 197 32 928 A1
EP 05 46 676 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Mehrschichttablette zur Verabreichung einer fixen Kombination von Tramadol und Diclofenac

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine oral zu verabreichende Mehrschichttablette, die in mindestens einer Schicht Tramadol und in mindestens einer Schicht Diclofenac und/oder deren jeweils physiologisch verträgliches Salz enthält, wobei diese Schichten jeweils durch eine Trennschicht voneinander getrennt werden.

DE 199 27 688 A 1

DE 199 27 688 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Mehrschichttablette, welche die Wirkstoffe Tramadol und Diclofenac und/oder deren jeweils physiologisch verträgliche Salze enthält, wobei diese Wirkstoffe durch eine Trennschicht voneinander getrennt sind.

Tramadol stellt ein Analgetikum zur Behandlung starker und mittelstarker Schmerzen dar, dessen Wirkprinzip nicht auf einem reinen Opioid-Mechanismus beruht. Tramadol zeigt nicht die für ein Opioid charakteristischen Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird als unerwünschte Begleiterscheinung Übelkeit beobachtet.

Ebenfalls bekannte, nicht opioide, zur Bekämpfung weniger intensiver Schmerzen geeignete Analgetika sind nichtsteroidale Schmerzmittel wie Diclofenac-Na, Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen.

Desweiteren wird von der WHO für die Behandlung von mäßig bis starken Schmerzen empfohlen, opioide Schmerzmittel mit nicht sterioiden Schmerzmitteln zu kombinieren, um eine effektivere Schmerzlinderung herbeizuführen und gegebenenfalls die benötigten Mengen zu verringern.

Das europäische Patent EP -B- 546 676 lehrt zum Beispiel, daß die Kombination von Tramadol-HCl mit steroidfreien entzündungshemmenden Mitteln wie zum Beispiel Ibuprofen in einer Zusammensetzung von 1 : 1 bis 1 : 200 zu einer synergistisch verstärkten analgetischen Wirkung führt und die unerwünschten Begleiterscheinungen vermindert. Tramadol-HCl und Diclofenac-Na bilden jedoch eine schwerlösliche Verbindung. Damit ist zu erwarten, daß die Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe reduziert ist und zum Ausgleich wesentlich höhere Dosierungen notwendig werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die beiden Wirkstoffe Tramadol und Diclofenac bzw. deren jeweils physiologisch verträgliche Salze in einer gemeinsamen Darreichungsform zu kombinieren, ohne daß es hierdurch zur Beeinträchtigung der Freisetzungsprofile beider Wirkstoffe und zur Verringerung der Bioverfügbarkeit kommt.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung einer oral zu verabreichenden Mehrschichttablette gelöst, die in wenigstens einer Schicht Tramadol und/oder dessen physiologisch verträgliches Salz und in mindestens einer weiteren Schicht Diclofenac und/oder dessen physiologisch verträgliches Salz enthält, wobei zwischen den wirkstoffhaltigen Schichten jeweils eine Trennschicht vorhanden ist.

Vorzugsweise besteht die Tablette aus sieben Schichten, besonders bevorzugt aus fünf Schichten und ganz besonders bevorzugt aus drei Schichten.

Als physiologisch verträgliche Salze des Tramadols werden vorzugsweise Tramadolhydrochlorid, Tramadolhydrobromid, Tramadolsulfat, Tramadolphosphat, Tramadolfumarat, Tramadolsuccinat, Tramadolmaleat, Tramadolnitrat, Tramadolacetat, Tramadolpropionat, Tramadalmalonat, Tramadolcitrat, Tramadoltartrat, Tramadolbenzoat, Tramadolsalicylat, Tramadolphthalat und/oder Tramadolnicotinat verwendet. Besonders bevorzugt wird Tramadolhydrochlorid verwendet. Als physiologisch verträgliche Salze des Diclofenacs werden vorzugsweise Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Kalium, Diclofenac-Kalzium, Diclofenac-Magnesium und/oder Diclofenac-Colestyramin verwendet. Besonders bevorzugt wird Diclofenac-Natrium verwendet.

Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Mehrschichttablette kann sowohl in der Tramadol- wie auch in der Diclofenac-haltigen Schicht die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten.

Vorzugsweise enthält die zum Einsatz kommende Mehrschichttablette in einer oder mehreren Schichten jeweils einen der beiden Wirkstoffe in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, wodurch optimale, individuell angepaßte Freisetzungswerte erreicht werden können. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff läßt sich eine Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form ermöglicht die Aufrechterhaltung therapeutischer Blutspiegel über längere Zeit.

Die Schichten können auch eine retardierte, partikuläre Form des jeweiligen Wirkstoffes enthalten, vorzugsweise Granulate und/oder Pellets, besonders bevorzugt durch Extrusion und/oder Spheronisation hergestellte Pellets. Besonders bevorzugt wird dabei die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe so einzustellen sein, daß die Tablette höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich verabreicht werden muß.

Der Anteil beider Analgetika im Verhältnis zu Hilfsstoffen in der Mehrschichttablette wird in Abhängigkeit von der gewünschten Freisetzungsdauer und freizusetzenden Menge der Analgetika eingestellt. Vorzugsweise beträgt der Gehalt an Tramadol 2 bis 60 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 45 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 35 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mehrschichttablette. Vorzugsweise beträgt der Anteil an Diclofenac 2 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 6 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mehrschichttablette. Dem Fachmann ist aufgrund der Wirkung der Analgetika bekannt, in welchen Mischungsverhältnissen diese einzusetzen sind, damit die gewünschte Wirkung der Wirkstoffe erreicht wird.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze Amide oder Ester eingesetzt.

Besonders bevorzugt wird als physiologisch verträgliches Material für eine retardierende Matrix mindestens ein Celluloseether und/oder Celluloseester, dessen 2 Gew.-% wässrige Lösung bei 20°C eine Viskosität von 3000 bis 150 000 mPa · s, vorzugsweise von 10 000 bis 150 000 mPa · s aufweist, gegebenenfalls in Kombination mit einem im wässrigen Medium nicht quellbaren Füllstoff, wie beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder mit einem unlöslichen, im wässrigen Medium quellbaren Füllstoff, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, oder einem in wässrigen Medien löslichen Füllstoff, wie beispielsweise Laktose.

Ebenfalls bevorzugt ist ein Matrixmaterial aus hydrophoben Materialien, wie hydrophobe Polymere, Wachse, Fette, langkettige Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechende Ester oder Ether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrix-

DE 199 27 688 A 1

material einzusetzen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Trennschicht auch bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten für die beiden Wirkstoffe wenig permeabel.

Diese Trennschicht basiert vorzugsweise auf einem Polymeren, einem Wachs, einem Fett, einer Fettsäure, einem Fettalkohol oder einem entsprechenden Ether oder Ester oder einem Gemisch und weist einen Schmelzpunkt von 40°C auf. Als physiologisch verträgliche Polymere werden vorzugsweise Celluloseacetat, Ethylcellulose, Cellulosebutyrat, Polyethylen oder Ethylenvinylacetat-Copolymere verwendet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Trennschicht zwar in Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten für die beiden Wirkstoffe an sich gut permeabel, deren Schichtdicke ist dann aber so zu bemessen, daß die beiden Wirkstoffe während der Dauer der Freisetzung nicht miteinander in Kontakt kommen. Dazu kann eine permeable Trennschicht der Tablette aus Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose bestehen.

Darüber hinaus kann die Trennschicht, wie auch die wirkstoffhaltigen Schichten, weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Dies können Füllstoffe, vorzugsweise Laktose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, oder Gleit-, Schmier- bzw. Fließregulierungsmittel und/oder Weichmacher, vorzugsweise hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat und/oder Stearinsäure sein.

Die einzelnen Schichten der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette können auch so beschaffen sein, daß sie sich bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten voneinander lösen und die Wirkstoffe so räumlich getrennt voneinander freisetzen. Als physiologisch verträgliche Sprengmittel, die die Schichten bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten voneinander ablösen, können Crospovidon, Croscarmellose, Natriumstärkeglykolat, Stärke und/oder niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose verwendet werden.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher Mehrschichttabletten, die mindestens eine Sprengschicht aufweisen, die bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten eine Ablösung der verschiedenen Schichten voneinander bewirkt.

Es ist aber auch möglich, daß die Schichten bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten miteinander verbunden bleiben und die Wirkstoffe, separiert durch die Trennschicht, unabhängig voneinander freisetzen.

Bei der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette kann eine kontrollierte Freisetzung beider Wirkstoffe auch durch einen Überzug, der eine kontrollierte, in der Regel retardierte Freisetzung des Wirkstoffes in einem wässrigen Medium gestattet, erreicht werden. Geeignete Retardüberzüge umfassen wasserunlösliche Wachse oder Polymere, wie z. B. Acrylharze, vorzugsweise Poly(meth)acrylate oder wasserunlösliche Cellulosen, wie Ethylcellulose. Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z. B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, Seite 69 ff., bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren in dem Überzug können gegebenenfalls zur Einstellung der Freisetzungsrates des Wirkstoffes auch nicht retardierte, vorzugsweise wasserlösliche Polymere in Mengen bis 30 Gew.-%, wie Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose oder wasserlösliche Porenbildner wie z. B. Lactose, NaCl, Saccharose, und/oder die bekannten Weichmacher mitverwendet werden.

Neben dem retardierenden Überzug kann die erfindungsgemäße Mehrschichttablette noch mit weiteren Überzügen ausgerüstet werden. Ein solcher Überzug kann sich zum Beispiel pH-abhängig auflösen. So kann erreicht werden, daß eine bestimmte Wirkstoffmenge den Magentrakt unaufgelöst passiert und erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt.

Die erfindungsgemäße Mehrschichttablette kann außerdem mindestens eine Bruchkerbe aufweisen, die es ermöglicht die einzunehmende Dosis aufzuteilen, vorzugsweise zu halbieren. Dies ermöglicht eine Anpassung an die individuellen Bedürfnisse des Patienten, entsprechend der individuell zu verabreichenden Menge der Analgetika.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Mehrschichttabletten, die mindestens eine Bruchkerbe aufweisen, welche die Aufteilung der Dosis, vorzugsweise deren Halbierung, ermöglicht.

Die Herstellung der Mehrschichttabletten erfolgt nach bekannten Methoden, wie sie z. B. in R. Voigt, "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie", 6. Auflage, Seite 225 ff. beschrieben sind. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt.

Vorzugsweise erfolgt die Herstellung der Mehrschichttabletten, indem die Bestandteile der einzelnen Schichten zunächst getrennt durch Mischen der einzelnen Bestandteile in einem Mischer und gegebenenfalls Granulation vermenget werden. Die verschiedenen Schichten werden dann auf einer Tablettenpresse, vorzugsweise einer Rundläufermehrschichttablettenspresse, aufeinanderfolgend so zu einer Tablette verpreßt, daß durch die Trennschicht die wirkstoffhaltigen Schichten nicht miteinander in Kontakt kommen.

Die erfindungsgemäßen Mehrschichttabletten können die üblichen Formen und Größen aufweisen. Sofern die erfindungsgemäße Mehrschichttablette Überzüge enthält, können diese nach üblichen Verfahren, wie z. B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Sofern die erfindungsgemäße Mehrschichttablette für eine zweimalige Applikation pro Tag vorgesehen ist, wird das Freisetzungsprofil für den Wirkstoff Tramadol aus der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette vorzugsweise so gesteuert, daß die freigesetzte Menge an Tramadol in % bezogen auf die Gesamtmenge nach 30 Minuten 2 bis 40%, bevorzugt 5 bis 30%, nach 120 Minuten 5 bis 80%, bevorzugt 20 bis 60, nach 240 Minuten 30 bis 90%, bevorzugt 35 bis 75%, nach 360 Minuten 50 bis 95%, bevorzugt 60 bis 90%, nach 480 Minuten 60 bis 100%, bevorzugt 70 bis 100% und nach 600 Minuten 70 bis 100%, bevorzugt 75 bis 100% beträgt. Das Freisetzungsprofil für den Wirkstoff Tramadol für eine einmalige Applikation pro Tag aus der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette ist vorzugsweise so gesteuert, daß die freigesetzte Menge an Tramadol in % bezogen auf die Gesamtmenge nach 60 Minuten 2 bis 40%, bevorzugt 5 bis 30%, nach 240 Minuten 5 bis 80%, bevorzugt 20 bis 60, nach 480 Minuten 30 bis 90%, bevorzugt 35 bis 75%, nach 720 Minuten 50 bis 95%, bevorzugt 60 bis 90%, nach 960 Minuten 60 bis 100%, bevorzugt 70 bis 100% und nach 1200 Minuten 70 bis 100%, bevorzugt 75 bis 100% beträgt.

Das Freisetzungsprofil für den Wirkstoff Diclofenac für eine zweimalige Applikation pro Tag aus der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette ist vorzugsweise so gesteuert, daß die freigesetzte Menge an Diclofenac in % bezogen auf die

DE 199 27 688 A 1

Gesamtmenge nach 30 Minuten 0%, nach 120 Minuten $\leq 5\%$, nach 240 Minuten 5 bis 50%, bevorzugt 10 bis 35%, 480 Minuten 30 bis 95%, bevorzugt 35 bis 80% und nach 600 Minuten 45 bis 100%, bevorzugt 60 bis 100% beträgt. Das Freisetzungsprofil für den Wirkstoff Diclofenac für eine einmalige Applikation pro Tag aus der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette ist vorzugsweise so gesteuert, daß die freigesetzte Menge an Diclofenac in % bezogen auf die Gesamtmenge nach 120 Minuten $\leq 5\%$, nach 240 Minuten 5 bis 40%, bevorzugt 10 bis 30%, nach 480 Minuten 15 bis 60%, bevorzugt 15 bis 50%, nach 720 Minuten 30 bis 80%, bevorzugt 35 bis 80% und nach 1200 Minuten 50 bis 100%, bevorzugt 60 bis 100% beträgt.

Gegenstand der Erfindung sind daher Mehrschichttabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß bei deren zweimaligen Applikation pro Tag jeweils innerhalb von 8 Stunden $\geq 70\%$ des Tramadol und $\geq 60\%$ des Diclofenac freigesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Mehrschichttabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß bei deren einmaligen Applikation pro Tag innerhalb von 16 Stunden $\geq 70\%$ des Tramadol und $\geq 60\%$ des Diclofenac freigesetzt werden.

Die Freisetzungsprofile wurden gemäß der nachstehende Methode bestimmt.

Bei magensaftresistenten Tabletten ist den genannten Freisetzungsprofilen bezüglich der Zeiten des Tramadols außerdem die Verweilzeit im Magen hinzuzurechnen.

Die Freisetzungsprofile der erfindungsgemäßen Mehrschichttabletten wurde wie folgt bestimmt:

Die erfindungsgemäßen Tabletten wurden in der Freisetzungsvorrichtung mit Blattrührer gemäß Pharm. Eur. bei einer Temperatur des Freisetzungsmediums von 37°C und einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Blattrührers von 75 min^{-1} , 2 Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft ohne Enzyme (pH 1,2) gegeben. Anschließend wurden die Zubereitungen weitere 8 Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme (pH 7,2) gegeben. Die jeweils zu einem Zeitpunkt freigesetzte Menge des jeweiligen Wirkstoffes Tramadol oder Diclofenac wird durch HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte und Kurven sind die Mittelwerte aus jeweils 6 Proben. Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiel 1

Die Schichten der erfindungsgemäßen Mehrschichttablette wurden zunächst einzeln hergestellt. Hierzu wurde die Tramadolhydrochlorid enthaltende Wirkstoffschicht durch Mischen von Tramadolhydrochlorid, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat in einem Kubusmischer zubereitet. Die Trennschicht wurde durch Mischen von mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat in einem Kubusmischer zubereitet. Die Diclofenac-Na enthaltende Wirkstoffschicht wurde durch Mischen von mikronisiertem Diclofenac-Na, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat in einem Kubusmischer zubereitet.

Anschließend wurden die beiden wirkstoffhaltigen Schichten mit der dazwischen liegenden Trennschicht in einem Arbeitsgang zu einer 3-Schichttablette mit einem Durchmesser von 12 mm verpreßt. Dazu wurden jeweils die Menge einer Schicht aufeinanderfolgend in einer Matrize mittels einer Exzentertablettenpresse leicht verpreßt und anschließend die gesamte Schichtfolge verpreßt. Die Tablette wies eine Härte von 100 bis 130 N gemäß Erweka Bruchfestigkeitstester auf.

DE 199 27 688 A 1

Zusammensetzung der 3-Schichttablette

Tramadolhydrochlorid	100,00	mg		
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101; FMC)	82,00	mg		5
Hydroxypropylmethylcellulose,	63,00	mg		
100 000 mPa · s (Metolose 90 SH 100 000,				10
ShinEtsu)				
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil,	2,50	mg		15
Degussa)				
Magnesiumstearat	2,50	mg	1. Schicht: 250 mg	
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	71,00	mg		20
Hydroxypropylmethylcellulose,	27,00	mg		
100 000 mPa · s (Metolose 90 SH 100 000,				25
ShinEtsu)				
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil,	1,00	mg		30
Degussa)				
Magnesiumstearat	1,00	mg	Trennschicht: 100 mg	
Diclofenac-Na, mikronisiert	50,00	mg		35
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	132,00	mg		
Hydroxypropylmethylcellulose, 100 000 mPa · s	63,00	mg		40
(Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)				
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil,	2,50	mg		45
Degussa)				
Magnesiumstearat	2,50	mg	3. Schicht: 250 mg	
Gesamt	600,00	mg		50

Das Freisetzungsprofil war wie folgt und ist in **Abb. 1** dargestellt:

DE 199 27 688 A 1

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in %	
	Diclofenac	Tramadol
30	0	21
120	0	40
240	11	54
360	14	59
480	32	72
600	48	77

Die **Abb. 2** zeigt das Freisetzungsprofil einer Matrixtablette mit einem Durchmesser von 12 mm, die 100 mg Tramadol und 50 mg Diclofenac gemeinsam verpreßt in einer hydrophilen Matrix aus Hydroxypropylmethylcellulose enthält. Ein Vergleich der **Abb. 1** mit **Abb. 2** zeigt, daß die freigesetzte Menge der Wirkstoffe Tramadol und Diclofenac aus der erfindungsgemäßen 3-Schichttablette nach 8 Stunden deutlich größer ist als die Freisetzung aus den sogenannten gemeinsamen Matrixtabletten.

Die **Abb. 3** zeigt das Freisetzungsprofil von retardierten Matrixtabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, die als Wirkstoff nur 100 mg Tramadol in einer hydrophilen Matrix aus Hydroxypropylmethylcellulose enthalten. Ein Vergleich der **Abb. 1** mit **Abb. 3** zeigt, daß die freigesetzten Mengen an Tramadol aus den erfindungsgemäßen 3-Schichttabletten mit $\geq 75\%$ der Freisetzung aus den Tramadol Tabletten mit $\geq 80\%$ entsprechen.

Beispiel 2

Die Zubereitung der einzelnen Schichten erfolgte analog zu Beispiel 1. Anschließend wurden die beiden wirkstoffhaltigen Schichten mit der dazwischen liegenden Trennschicht analog zu einer 3-Schichttablette mit einem Durchmesser von 16 mm verpreßt.

DE 199 27 688 A 1

Zusammensetzung der 3-Schichttablette

Tramadolhydrochlorid	100.00 mg		
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101; FMC)	82.00 mg		5
Hydroxypropylmethylcellulose, 100 000 mPa · s (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	63.00 mg		10
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil, Degussa)	2.50 mg		
Magnesiumstearat	2.50 mg	1. Schicht: 250 mg	15
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	94.00 mg		
Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL, BASF)	5.00 mg		20
Magnesiumstearat	1.00 mg	Trennschicht: 100 mg	
Diclofenac-Na, mikronisiert	50.00 mg		25
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	132.00 mg		
Hydroxypropylmethylcellulose, 100 000 mPa s (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	63.00 mg		30
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil, Degussa)	2.50 mg		
Magnesiumstearat	2.50 mg	3. Schicht: 250 mg	35
Gesamt	600.00 mg		

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in %	
	Diclofenac	Tramadol
30	0	35
120	0	71
240	14	85
360	18	90
480	37	95
600	56	99

Beispiel 3

Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Na wurden analog Beispiel 1 jeweils mit mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat in einem geeignetem Mischer gemischt und anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse gemeinsam mit einer wirkstofffreien Zwischenschicht aus Mikrokristalliner Cellulose, quervernetztem Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat zu 3-Schichttabletten mit den Maßen 7 mm × 14 mm mit einer Bruchkerbe verpreßt. Die Tabletten besitzen eine Härte von 100–130 N.

DE 199 27 688 A 1

Zusammensetzung der 3-Schichttablette

	Tramadolhydrochlorid	100.00	mg	
5	Mikrokristalline Cellulose	82.00	mg	
	(Avicel PH 101, FMC)			
10	Hydroxypropylmethylcellulose,	63.00	mg	
	100 000 mPa · s (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)			
15	Hochdisperses Siliciumdioxid	2.50	mg	
	(Aerosil, Degussa)			
	Magnesiumstearat	2.50	mg	1. Schicht: 250 mg
20	Mikrokristalline Cellulose	94.00	mg	
	(Avicel PH 101, FMC)			
25	Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon	5.00	mg	
	(Kollidon CL, BASF)			
	Magnesiumstearat	1.00	mg	Trennschicht: 100 mg
30	Diclofenac-Na, mikronisiert	50.00	mg	
	Mikrokristalline Cellulose	132.00	mg	
	(Avicel PH 101, FMC)			
35	Hydroxypropylmethylcellulose, 100 000 mPa	63.00	mg	
	s (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)			
40	Hochdisperses Siliciumdioxid	2.50	mg	
	(Aerosil, Degussa)			
	Magnesiumstearat	2.50	mg	3. Schicht: 250 mg
45	Gesamt	600.00	mg	

Das Freisetzungsprofil wurde analog Beispiel 1 bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle angegeben, wobei sich die Einzelschichten der Tablette im Verlauf der ersten Stunden der Freisetzung voneinander ablösen und dann jeweils als separate Einheiten in der Freisetzungssapparatur vorliegen und freisetzen.

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in %		
	Diclofenac	Tramadol	
55	30	0	22
	120	0	45
	240	15	60
60	360	31	70
	480	50	80
65	600	72	96

DE 199 27 688 A 1

Patentansprüche

1. Mehrschichttablette, enthaltend in mindestens einer Schicht Tramadol und in mindestens einer Schicht Diclofenac und/oder deren jeweils physiologisch verträgliches Salz, wobei die wirkstoffhaltigen Schichten jeweils durch eine Trennschicht voneinander getrennt sind. 5
2. Mehrschichttablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als physiologisch verträgliches Salz des Tramadols Tramadolhydrochlorid, Tramadolhydrobromid, Tramadolsulfat, Tramadolphosphat, Tramadolfumarat, Tramadolsuccinat, Tramadolmaleat, Tramadolnitrat, Tramadolacetat, Tramadolpropionat, Tramadomalonat, Tramadofcitrat, Tramadoltartrat, Tramadolbenzoat, Tramadolsalicylat, Tramadolphthalat und/oder Tramadolnicotinat, besonders bevorzugt Tramadolhydrochlorid und als physiologisch verträgliches Salz des Diclofenacs Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Kalium, Diclofenac-Kalzium, Diclofenac-Magnesium und/oder Diclofenac-Colestyramin, bevorzugt Diclofenac-Natrium enthält. 10
3. Mehrschichttablette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus sieben Schichten, bevorzugt aus fünf Schichten und besonders bevorzugt aus drei Schichten besteht.
4. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Tramadol-HCl 2 bis 60 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 45 Gew.-% und besonders bevorzugt 10 bis 35 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge der Mehrschichttablette beträgt. 15
5. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Diclofenac-Na 2 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 6 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Mehrschichttablette beträgt. 20
6. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tramadol- und/oder die Diclofenac-haltige Wirkstoffschicht jeweils eine Schichtdicke von 0,05 mm bis 5 mm, vorzugsweise von 0,1 mm bis 4 mm und besonders bevorzugt von 1 mm bis 3 mm aufweist.
7. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der wirkstoffhaltigen Schichten den Wirkstoff in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, aufweist. 25
8. Mehrschichttablette nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix wenigstens ein Polymeres, ein Wachs, ein Fett, eine Fettsäure, einen Fettalkohol oder einen entsprechenden Ester oder Ether aufweist.
9. Mehrschichttablette nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze eingesetzt werden. 30
10. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Matrixmaterial Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren mit C12-C30 und/oder Fettalkoholen mit C12-C30 oder deren Gemische eingesetzt werden.
11. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht eine retardierte, partikuläre Form von Tramadol oder Diclofenac und/oder deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze enthält, bevorzugt als Granulate, Mikrokapseln und/oder Pellets, besonders bevorzugt durch Extrusion und/oder Spheronisation hergestellte Pellets. 35
12. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht eine Schichtdicke von 0,05 mm bis 10 mm, vorzugsweise von 0,1 mm bis 5 mm und besonders bevorzugt von 0,15 mm bis 3 mm aufweist. 40
13. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht aus physiologisch verträglichem Material besteht.
14. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht auf einem, für die Wirkstoffe nicht oder wenig permeablem, physiologisch verträglichem Material, vorzugsweise einem Polymeren, einem Wachs, einem Fett, einer Fettsäure, einem Fettalkohol oder einem entsprechenden Ether oder Ester basiert und einen Schmelzpunkt von 40°C aufweist. 45
15. Mehrschichttablette nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht auf einem physiologisch verträglichen Polymeren, vorzugsweise Celluloseacetat, Cellulosebutyrat, Polyethylen oder Ethylenvinylacetat-Copolymeren basiert. 50
16. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht zwar aus für die Wirkstoffe an sich permeablem Material besteht, die Schichtdicke aber so bemessen ist, daß die beiden Wirkstoffe während der Freisetzungsdauer nicht miteinander in Kontakt kommen.
17. Mehrschichttablette nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die permeable Schicht auf Celluloseethern, Celluloseestern und/oder Acrylharzen, vorzugsweise auf Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivaten, wie deren Salzen, Amiden oder Estern basiert. 55
18. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht und/oder die wirkstoffhaltigen Schichten weitere Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel enthält. 60
19. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit mindestens einem Überzug versehen ist.
20. Mehrschichttablette nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug retardierend ist.
21. Mehrschichttablette nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug auf einem wasserunlöslichen Polymeren oder Wachs basiert. 65
22. Mehrschichttablette nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymeres ein Polyacrylharz oder Cellulosederivat, vorzugsweise Alkylcellulose, eingesetzt wird.
23. Mehrschichttablette nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß Ethylcellulose und/oder ein

DE 199 27 688 A 1

Poly(meth)acrylat als Polymeres eingesetzt wird.

24. Mehrschichttablette zur zweimaligen Applikation pro Tag nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol bzw. das Diclofenac innerhalb von 8 Stunden zu ≥ 70 Gew.-% bzw. zu ≥ 60 Gew.-% freigesetzt wird.

5 25. Mehrschichttablette zur einmaligen Applikation pro Tag nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol bzw. das Diclofenac innerhalb von 16 Stunden zu ≥ 70 Gew.-% bzw. zu ≥ 60 Gew.-% freigesetzt wird.

10 26. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Sprengschicht aufweist, die bei Kontakt mit wäßrigen Körperflüssigkeiten die Ablösung der verschiedenen Schichten voneinander bewirkt.

27. Mehrschichttablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablette mindestens eine Bruchkerbe enthält, welche die Teilung der zu verabreichenden Dosis, vorzugsweise die Halbierung, ermöglicht.

15

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

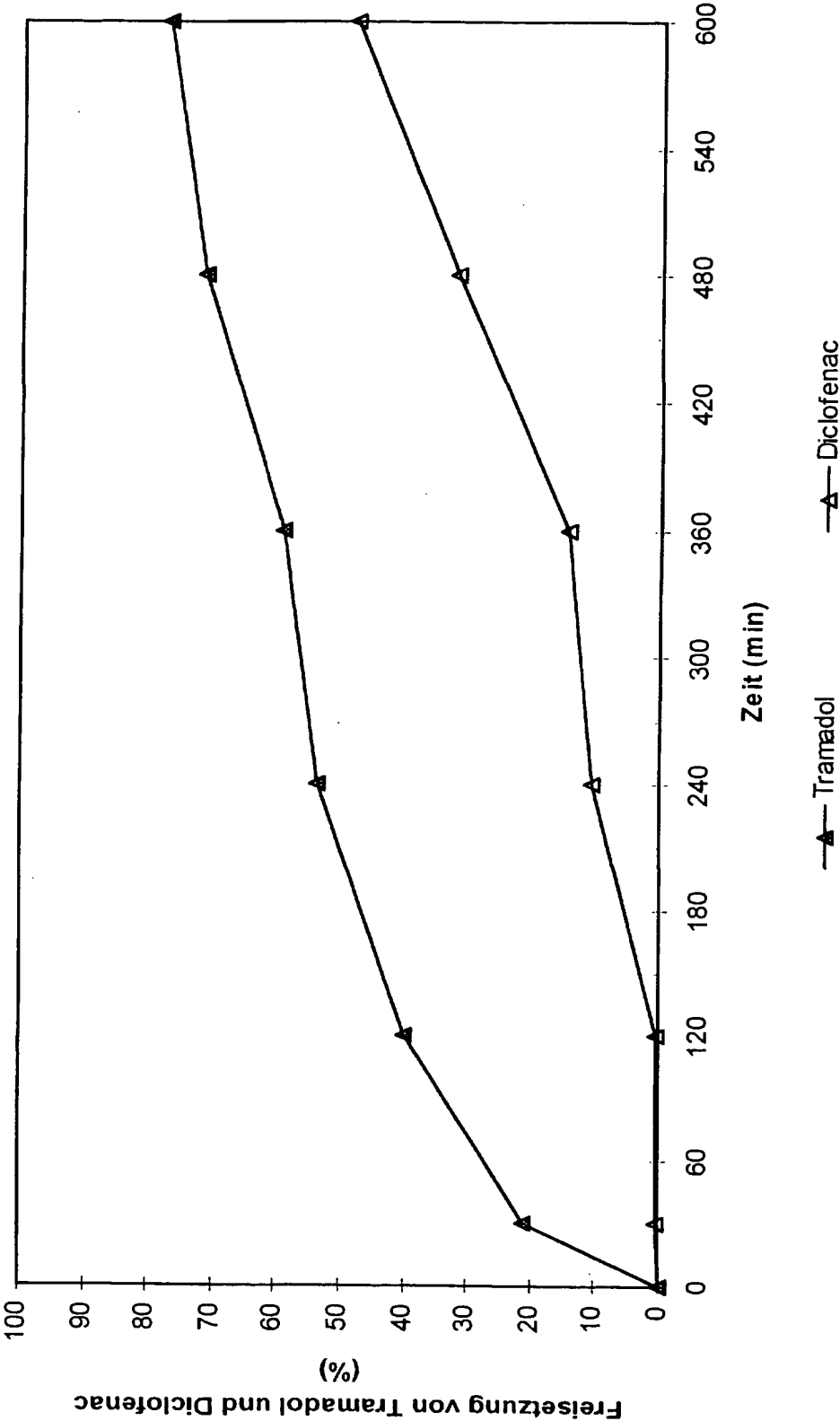
- Leerseite -

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:
Int. Cl.7:
Offenlegungstag:

DE 199 27 688 A1
A 61 K 31/196
21. Dezember 2000

Abbildung 1

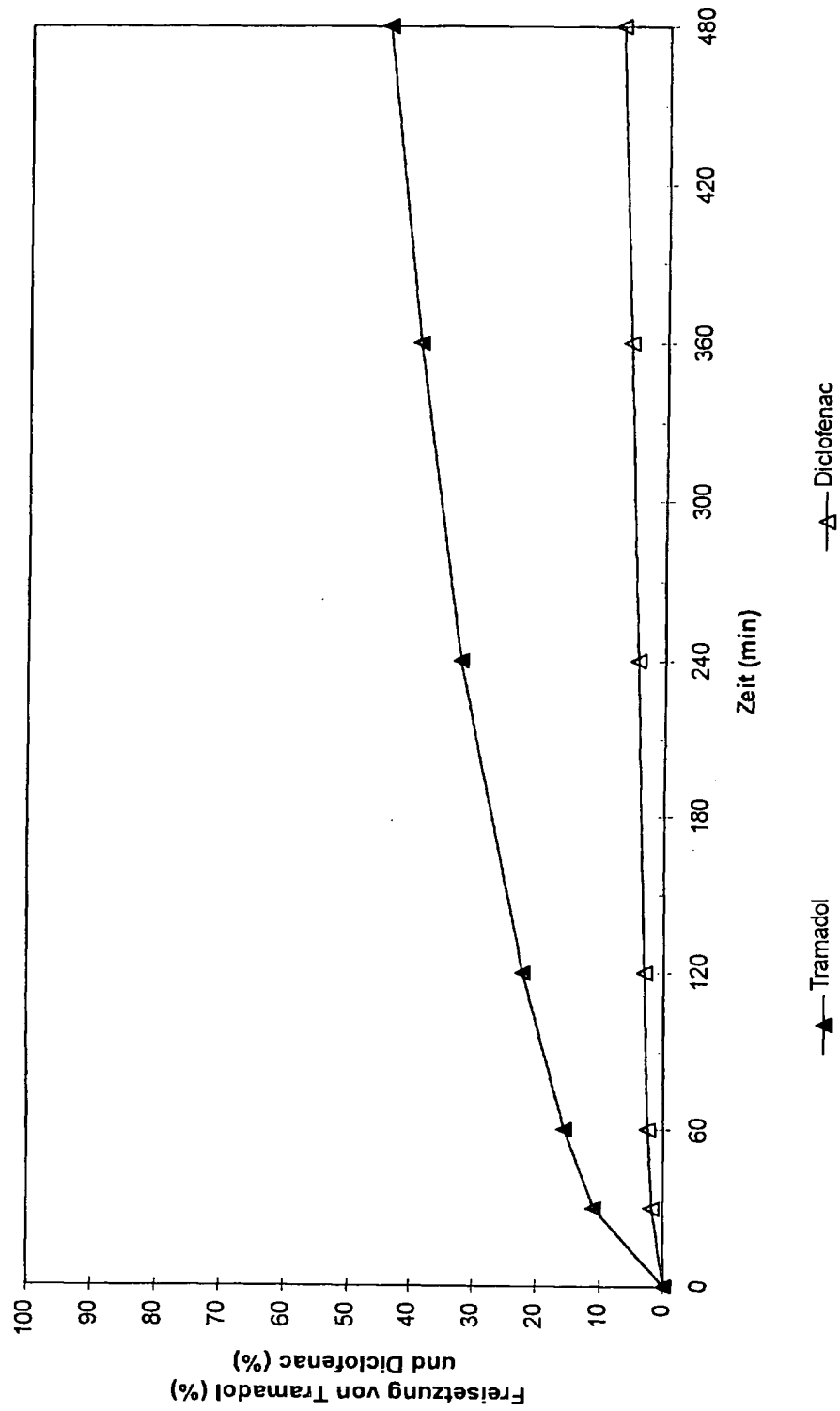


ZEICHNUNGEN SEITE 2

Nummer:
Int. Cl.7:
Offenlegungstag:

DE 199 27 688 A1
A 61 K 31/196
21. Dezember 2000

Abbildung 2



ZEICHNUNGEN SEITE 3

Nummer:
Int. Cl.⁷:
Offenlegungstag:

DE 199 27 688 A1
A 61 K 31/196
21. Dezember 2000

Abbildung 3

